

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-543907

(P2002-543907A)

(43) 公表日 平成14年12月24日 (2002. 12. 24)

(51) Int.Cl.⁷

A 6 1 B 10/00

識別記号

F I

A 6 1 B 10/00

テマコード* (参考)

E

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 36 頁)

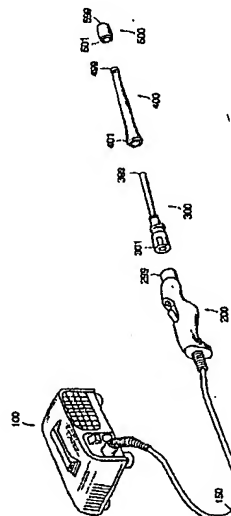
(21) 出願番号 特願2000-617792(P2000-617792)
(86) (22) 出願日 平成12年5月18日 (2000. 5. 18)
(85) 翻訳文提出日 平成13年11月16日 (2001. 11. 16)
(86) 国際出願番号 P C T / U S 0 0 / 1 3 6 4 2
(87) 国際公開番号 W O 0 0 / 6 9 3 3 2
(87) 国際公開日 平成12年11月23日 (2000. 11. 23)
(31) 優先権主張番号 6 0 / 1 3 4 , 7 1 6
(32) 優先日 平成11年5月18日 (1999. 5. 18)
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 サイムド ライフ システムズ, インコ
ーポレイテッド
アメリカ合衆国 ミネソタ 55311-1566,
メイプル グローブ, ワン サイムド
プレイス (番地なし)
(72) 発明者 レノックス, チャールズ, ディー.
アメリカ合衆国 ニュー ハンプシャー
03051, ハドソン, ウィリアムズ ド
ライブ 17
(74) 代理人 弁理士 山本 秀策

(54) 【発明の名称】 光学的生検システム

(57) 【要約】

組織分光法または光学的生検のためのシステムが開示され、これは、介入デバイスとともに使用するための改善されたプローブシースおよびプローブチップを備える。特に、特定の組織分光法または身体内の光学的生検適用に適合されるプローブシースおよびプローブチップが開示され、これらは全体的にまたは部分的に使い捨て可能であり、そして全体的にまたは部分的に交換可能である。本発明のプローブシースおよびプローブチップは、組織分光法または光学的生検で使用される波長に対して実質的に透過性であり、身体内での特定の適用に適合される。



BEST AVAILABLE COPY

【特許請求の範囲】

【請求項1】 介入デバイスとともに使用するためのシステムであって、該システムは、以下：

開口近位末端および遠位末端を備えるプローブシースであって、該介入デバイスを受容するように成形される、プローブシース；および

該遠位末端に配置されたプローブチップであって、該プローブチップの少なくとも一部が放射に対して実質的に透過性であり、該プローブチップが、該プローブチップから外向きに突出する複数の突起を備える、プローブチップ；を備える、システム。

【請求項2】 請求項1に記載のシステムであって、ここで前記複数の突起が複数の平面の表面を含む、システム。

【請求項3】 請求項1に記載のシステムであって、ここで、前記複数の突起が、実質的に円筒、円柱または切頭円錐部分のように成形される、システム。

【請求項4】 介入デバイスとともに使用するための較正デバイスであって、該較正デバイスが、以下：

該介入デバイスのプローブチップを受容するように適合されたキャビティを規定する本体、

該介入デバイスを較正するための所定のレベルで該放射を吸収または反射するキャビティの表面上のコーティング、を備える、較正デバイス。

【請求項5】 請求項1に記載のシステムであって、ここで、前記プローブチップが、前記遠位末端にて前記プローブシースと一体的に形成される、システム。

【請求項6】 請求項1に記載のシステムであって、ここで、前記プローブチップが前記プローブシースの遠位末端から分離可能であり、そして再接続可能である、システム。

【請求項7】 請求項1に記載のシステムであって、ここで、前記プローブチップの一部が前記放射を散乱する、システム。

【請求項8】 請求項1に記載のシステムであって、ここで、前記プローブ

チップがウインドウを備える、システム。

【請求項 9】 請求項 1 に記載のシステムであって、ここで、前記プローブチップが、流体の供給源に接続されたチャネルを備える、システム。

【請求項 10】 請求項 1 に記載のシステムであって、ここで、前記プローブシースが、頸プローブ、子宮鏡プローブ、膀胱プローブ、尿管プローブ、結腸鏡プローブ、S 状結腸プローブ、食道プローブ、および内視鏡プローブからなる群から選択される介入デバイスを受容するように適合される、システム。

【請求項 11】 請求項 1 に記載のシステムであって、ここで、前記プローブシースが使い捨て可能である、システム。

【請求項 12】 請求項 1 に記載のシステムであって、ここで、前記プローブチップが使い捨て可能である、システム。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(関連出願)

本出願は、1999年5月18日出願の米国仮特許出願第60/134,716号に対して優先権の利益を主張する。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、概して、組織分光法または光学的生検デバイスを含む介入デバイスとともに使用するためのプローブシースおよびプローブチップに関する。より具体的には、本発明は、特定の組織分光法または身体内の光学的生検適用に適合されるプローブチップに関し、これらは全体的にまたは部分的に使い捨て可能であり、そしてこれらは全体的にまたは部分的に交換可能である。

【0003】

(発明の背景)

組織分光法または光学的生検手順は、放射波（可視光、紫外光、赤外放射、またはX線を含む）がヒト身体の疾患、感染または他の状態を検出するために使用される比較的新しい分野を構成する。このような手順を実施するためのシステムは、代表的に、組織を照明する1つ以上の光源、および照明された組織からの得られる発光を測定またはマッピングする1つ以上の受容チャネルを含む。このような手順を実施するための介入デバイスは、多くの形態をとり得る。通常形態は、近位方向に取り付けられたコネクタおよび光伝達を通して光を送送および受容し得る遠位チップを有する長いファイバーを装備したカテーテルである。別の形態は、光源および検出器を含み得るプローブであり、これは体腔内に配置され得る。このようなプローブの例は、共有に係る同時係属中の「Miniature Spectrometer」との題目の米国特許出願第08/898,604号に提供され、この全体の開示は本明細書中で参考として援用される。これらのプローブ型分光デバイス内に、電源全体、発光システム、光検出システムおよび読み出しシステムを含むことが可能である。このようなプローブは、大量生産技術を使用して、使い捨て可能に作製され得るが、特定の構成要素は高価であり

、好ましくは再利用可能である。

【0004】

このプローブの反復使用が所望される状況下において、例えば、反復較正が必要とされる場合か、または身体の種々の領域へのプローブの反復適用が所望される場合、使い捨て可能な外側シースが使用され得、これはプローブの汚染および疾患伝染の問題を軽減する。これらの問題の発生を回避するためにこのようなプローブを覆うシースとしてコンドームが使用され得ることが示唆されてきている。しかし、コンドームおよび多くの他の公知のシース材料は、しばしば、診断学的に最も有用である可視および紫外波長領域を透過する放射を減弱する。それ故に、組織分光法または光学的生検において使用される放射の波長について実質的に透過性であるシースが、特に介入デバイスとともに使用するために設計されてきた。このようなシースの例は、共有に係る同時係属中の「Seath for Tissue Spectroscopy」との題目の米国特許出願第08/939,707号に提供され、この全体の開示は、本明細書中で参考として援用される。

【0005】

(発明の要旨)

介入デバイスとともに使用するためのシステムが開示され、これは組織分光法または光学的生検のための改善されたプローブシースおよびプローブチップを含む。特に、特定の組織分光法または光学的生検適用に適合されるプローブシースおよびプローブチップが開示され、そしてこれらは全体的にまたは部分的に使い捨て可能であり、そして全体的にまたは部分的に交換可能である。

【0006】

従って、1つの局面において、本発明は、介入デバイスとともに使用するためのプローブシースおよびプローブチップを提供し、これらは、組織分光法または光学的生検で使用される波長に対して実質的に透過性であり、これは身体内での特定の適用に適合される。本発明はまた、使い捨て可能なおよび／または交換可能なプローブシースおよびプローブチップのシステムを提供する。従って、使い捨て可能なワンピースプローブシースおよびプローブチップアセンブリが提供さ

れるか、または少なくともプローブチップが使い捨て可能であるツーピースプローブシースおよびプローブチップアセンブリが提供される。あるいはまたはさらに、ツーピースプローブシースおよびプローブチップアセンブリが提供され、このプローブシースは特定の型のプローブ（例えば、頸プローブ、子宮鏡プローブ、膀胱プローブ、尿管プローブ、結腸鏡プローブ、S状結腸プローブ、食道プローブ、または他の内視鏡プローブ）とともに使用するために適合され、そしてプローブチップ（散乱チップ、偏向チップ、スメアーチップ、ブラシチップ、挿入チップ、または色素チップ）は、身体内での特定の適用のために適合される。従って、プローブシースと一体化した遠位プローブチップを有するプローブシースが構築され得、そして一体化したプローブシースおよびチップは適用特異的な特徴を有し得、そして必要に応じて使い捨て可能であり得る。あるいは、プローブシースは、遠位プローブチップが取り外し可能でかつ交換可能であるように構築され得る。この特徴によって、一方の組織インタロゲーション（interrogation）部位から他方の組織インタロゲーション部位までの汚染を回避するためのプローブチップの交換が可能となるか、または異なる機能的特徴を有するプローブチップの交換が可能となり、そしてプローブシースおよびプローブチップの1つまたは両方が使い捨て可能であり得る。

【0007】

本発明のプローブシースおよびプローブチップを使用する方法、本発明のプローブシースおよびプローブチップを備えるキット、および本発明のプローブシースおよびプローブチップを備える介入デバイスシステムがまた、提供される。

【0008】

（発明の詳細な説明）

本発明は、部分的には、組織分光法または光学的生検において使用される介入デバイスのための、プローブシース（sheath）およびプローブチップのための新たな設計の開発に依存する。本発明のプローブシースおよびプローブチップは、身体内への特定の適用に適合されるという有利な特徴を有する。これは、全体または部分的に使い捨て可能であり、そして全体または部分的に交換可能である。本発明より前には、プローブシースおよびプローブチップは、一般的な使

用のために設計され、そして身体内での特定の適用のためには特には適合されていなかった。本明細書において記載される組織分光法または光学的生検のシステムは、より経済学のおよび有効な、慣用のスクリーニングを行う手段、癌または癌の前駆体を検出する手段、および手術または他の介入手順の間の確定的な診断を行うための手段を提供する。

【0009】

(定義)

本願発明の主題をより明確にかつ正確に記載し、そして指摘するために、以下の定義を、以下の発明の詳細な説明および添付の特許請求の範囲において使用される特定の用語のために提供する。

【0010】

本明細書において使用される用語「介入デバイス」とは、サンプリング、試験、診断、手術または治療デバイスを導入するための、オリフィス、切り込みまたは他の開口部を通じて身体へと配置または挿入される、任意の医療デバイスを意味する。そのような介入デバイスは、複数のタスクを達成するために、種々の異なるデバイスを組み合わせて備え得る。従って、例えば、介入デバイスとしては、以下が挙げられるがそれらに限定されない：カテーテル、焼灼器、内視鏡、ガイドワイヤ、針、電極、光ファイバ、画像化デバイス、マイクロ波アンテナ、超音波探針、カニユーレ、ステント、クランプ、はさみ、ステープラ、鉗子、メス、スネア、血管バルーン、バキューム (vacuum)、または導入器。

【0011】

本明細書において使用される用語「プローブ (探針)」とは、通常、身体へと配置または挿入され得る介入デバイスの部分を意味し、これには、プローブアセンブリ、プローブシース、およびプローブチップが含まれるが、身体の外側に通常残る部分は除かれる (例えば、ハンドルアセンブリまたは制御および表示アセンブリ)。本明細書において使用される用語「分光法」とは、標的に指向される放射を生成し、次いで標的に応答して発される放射を測定する機器を使用することを意味する。このシステムによって使用される分光法の形態としては、以下が挙げられるがそれらに限定されない：可視光分光法、赤外線分光法、紫外線分光

法、自己蛍光、色素増強光誘導蛍光、ラマン散乱分光法、弾性散乱分光法、X線分光法。

【0012】

(好ましい実施形態の説明)

本発明は、組織分光法または光学的生検のシステムにおいて使用するための介入デバイスに関する。この組織分光法または光学的生検のシステムは、皮膚表面、空隙のある器官または管の内側表面もしくは外側表面、固形器官での間質空間、または任意の他の穿孔内、または天然に存在する空間もしくは他の開口部または手術もしくは外傷によって生成した空間もしくは他の開口部での組織の状態の検出を提供する。

【0013】

プローブアセンブリ、プローブシースおよびプローブチップは、特定の解剖学的部位のために、解剖学的部位へアクセスするための手段のため、解剖学的部位の組織の型のために、および解剖学的部位でのその組織についての目的の状態のために、構成される。このプローブは、剛性であっても可撓性であってもよく、直接使用され得るか、または内視鏡の作動チャネルを通じて使用され得る。このプローブはまた、エキソビボで組織の状態を決定するために構築され得る。

【0014】

(組織分光法または光学的生検のシステム)

図1に示されるように、このシステムは、すべての適用にとって共通であり得る制御および表示のアセンブリ100、これもまたすべての適用にとって共通であり得るハンドルアセンブリ200、制御および表示アセンブリ100をハンドルアセンブリ200へと接続するケーブル150、身体内の特定の適用のために大きさ、形状および可撓性が適合され得る再使用可能なプローブアセンブリ300、プローブアセンブリ300の少なくとも遠位部分にわたって適応するように適合されるプローブシース400、ならびにプローブシース400と一体化され得るかまたはユーザーによってプローブシース400の遠位末端499へと接続され得、従って身体内の異なる適用に関して交換可能であり得る、プローブチップ500を備える。

【0015】

従って、好ましい実施形態において、このシステムは、モジュラー形式でありかつ多機能であり、そしてユーザーは、その近位末端301をハンドルアセンブリ200の遠位末端299に対して接続する適切なプローブアセンブリ300を選択し得、プローブアセンブリ300との使用に適合され、そしてプローブアセンブリ300にわたって配置され、そしてその位置を保持するプローブシース400を選択し得る。この選択は、プローブアセンブリ300の遠位末端399をプローブ400の近位末端401へと挿入することおよびその近位末端401がプローブアセンブリ300（示さず）におけるかまたはその近位末端301での停止手段もしくは係合手段に対して停止するまでプローブシース400をスライドさせることによる。ハンドルアセンブリ200の遠位末端299はまた、停止手段または係合手段として役立ち得、そして係合手段はまた、プローブアセンブリ300およびプローブシース400の一方または両方の遠位末端399、499に配置され得る。プローブチップ500は、プローブシース400と一体化して形成され得、その結果、ユーザーは、身体内での特定の適用のために適切なプローブチップ500とともにプローブシース400を選択するか、あるいはプローブチップ500は、身体内の特定の適用のために使用されるように別個に選択され得る。そのプローブチップ500が別個の構成要素である場合、それは、別個に使い捨て可能であり得、そして種々のプローブシース400とともに用いられるように交換可能であり得る。そのような別個のプローブチップ500は、プローブシース400に対して接続され得る。これは、プローブシース400の遠位末端499を、プローブチップの近位末端501へ接続させることによる。プローブチップ500は、当該分野において公知の任意の標準的な手段によりプローブシース400に対して固定され得る。そのような手段には、以下が挙げられるがそれらに限定されない：2つの構成要素の内部／外部の寸法が同じようなサイズであり、その結果、それらが一緒に押され、そして摩擦によって定位置に保持される干渉もしくは摩擦適応、各構成要素上に存在する係合スレッドが回転式に係合されるネジ留め設計、または各構成要素におけるフランジおよびボスが1つ以上の長軸または回転方向の動きによって係合されるスナップ留め設計。

【0016】

制御および表示アセンブリ100は、好ましくは、小さく、そしてシステム電源、コンピュータ処理ユニット、およびユーザーインターフェースを備える。制御および表示アセンブリ100は、電池によってまたは壁のコンセントを介して作動し得る。このユニットは、患者の付近のトレイまたはテーブルに配置され得る。このユニットの物理的な大きさは、好ましくは、およそ6インチの幅であり、2インチの高さであり、そして4インチの深さである。これは、より大きくあり得、そしてアクセサリプローブアセンブリ、プローブシースおよびプローブチップのための格納空間を有し得、またはアクセサリに沿って保持ケース中に適応させるに充分小さくあり得る。

【0017】

ハンドルアセンブリ200は、好ましくは、照射源、ならびにプローブアセンブリ300に対する光学および電氣的系統連系器(interconnector)を備える。しかし、照射源は、制御および表示アセンブリ100において含まれ得、そして照射は、ケーブル150を介してハンドルアセンブリ200へと伝送され得る。あるいは、照射源は、プローブアセンブリ300に配置され得るか、またはプローブチップ500にさえ配置され得る。ハンドルアセンブリ200はまた、どの型のプローブアセンブリおよび／またはプローブシースおよび／またはプローブチップがそのシステムに接続されるか、従ってどの解剖学的部位、組織型および状態が検査されるかを検出する手段を有し得る。ハンドルアセンブリ200における光学スイッチは、組織分光法または光学的生検機能を活性化し得るか、またはそのスイッチは、制御および表示アセンブリ100に配置され得る。

【0018】

図2は、アセンブルされた介入デバイスを示す。これは、制御および表示アセンブリ(示さず)、プローブアセンブリ300の近位末端301へと、その遠位末端201によって付着するハンドルアセンブリ(光学制御スイッチおよびインジケータ光を伴って示される)にそのデバイスを接続するケーブル150を備える。この特定の実施形態において、そのプローブアセンブリ300の近位部分は

、プローブシース400の近位末端401として可視であり、これは、プローブアセンブリ300の全体を網羅しない。このプローブチップ50は、その近位末端501によって、プローブシース400の遠位末端499へと付着されて示される。

【0019】

図3は、プローブシース400中に部分的にシースで覆われたプローブアセンブリ300を示す。この実施形態において、そのプローブアセンブリ300は、比較的真っ直ぐでかつ強固である。しかし、長さおよび直径は、かなり変動し得ることから、図面では寸法を合わせていない。この実施形態では、プローブチップ500は、実質的に平坦であり、そしてプローブシース400と一体化しているとして示され、その結果、プローブチップ500の遠位部分および近位部分は、本質的に重複し、そしてプローブシース400の遠位末端499に存在する。上記のように、プローブシース400の近位末端401は、プローブアセンブリ300の近位末端301に対して遠位であるように示される。このことは必ずしも必要ではなく、従ってこれらの構成要素は重複され得る。プローブアセンブリ300の遠位末端301は、抜かれた状態で示され、そしてハンドルアセンブリ200（示さず）に対して接続されていない。

【0020】

制御および表示アセンブリ100は、好ましくは、少なくとも制御、信号処理、および指示機能を備える。再使用可能なプローブアセンブリ300は、特定の適用についての接触または近接プローブとして構成され、そして制御および表示アセンブリへ直接または間接的に接続される。再使用可能なプローブアセンブリ300は、簡便な手段によって特定の解剖学的部位へとアクセスするように構成され、そして特定の解剖学的部位について特定の組織型の状態を検出するように設計および構成された、少なくとも1つの検出器を備える。この使い捨ての成分は、プローブシース400として構成され、そして特定のプローブアセンブリ300について設計される。使い捨てのプローブシース400は、プローブのために無菌性を提供し、そして少なくとも1つの機能的な光学特性を提供し得る。使い捨てのプローブシース400はまた、交換可能なプローブチップ500を有し

得、これは、異なる機械的または光学的な特性を提供する。

【0021】

このシステムは、公知の分光計手段によって組織状態を検出する。従って、このシステムは、その組織を照明（または他の方法で照射）する手段、照明に対するその組織の光学的応答を検出する手段、照明に対するその組織の光学的応答の分析によってその組織の状態を判定する手段、ならびにそのユーザーに対して、その組織の状態を示す手段を備える。

【0022】

照明に対してその組織の光学的応答を検出する手段は、分光計モジュールであり、好ましくは、これは、プローブアセンブリ300の遠位チップ399付近に装着される。分光計モジュールは、広い連続的光学応答スペクトルを検出するように構成され得、または少なくとも1つの狭い光学的応答スペクトルを検出するように構成され得る。分光計モジュールは、単一の光検出器を備え得るか、または一連の光検出器の備え得る。分光計モジュールは、目的の組織型および状態に基づいて、1つ以上の特定のスペクトルバンドを検出するように構成され得る。光学的構成要素は、特定の適用についてその分光計モジュールを構成し得、そして使い捨てプローブシース400と部分的に一体化されていてもよい。特定の適用に対してその検出手段を構成する光学的構成要素は、光学フィルター、空間フィルター、レンズ、シャッタ、鏡、拡散器、または格子を包含し得る。

【0023】

特定の適用に対して組織の状態を決定する手段は、経験的に決定される確率論アルゴリズムに基づく。プローブアセンブリ300のチップ付近の分光計モジュールからの信号は、制御および表示アセンブリ100において存在するコンピュータによって適用特異的なアルゴリズムを用いて処理される。信号は、プローブアセンブリ300における分光計モジュールから、制御および表示アセンブリ100へと電気線を介して送られる。検出手段は、どの型のプローブアセンブリ300および／またはどの型の使い捨てプローブシース400をプローブに接続して、それにより、特定の適用について使用される適切なアルゴリズムの自動選択のための手段を提供するかを判定し得る。目的の組織の状態を示す手段は、単純

な可視のバイナリ表示、可聴表示、グラフ表示または英数字表示を包含し得る。
このシステムは、データ記録、アーカイブ化および転送の手段を備え得る。

【0024】

(プローブアセンブリおよびプローブシース設計)

図3の一般的な設計のプローブは、皮膚の状態を検出する皮膚プローブ（例えば、正常皮膚、悪性皮膚、および悪性の前駆体である皮膚状態の間を検出および識別するため）として、または身体からの切除および除去の際に即座に組織の状態を検出するエキソビボプローブ（例えば、組織型に従って種々の組織状態の間を検出および識別するため）として作用させることを包含する適用のために有用である。

【0025】

図4は、プローブシース400中に部分的にシースによって覆われたプローブアセンブリ300を示す。この実施形態において、プローブアセンブリ300は、比較的まっすぐで、かつ剛性の近位部分、続いて、身体内において反らせることができる可撓性の遠位部分を備える。しかし、長さおよび直径はかなり変動し得ることから、図面では寸法を合わせていない。プローブシース400は、プローブアセンブリ300に適合され、その結果、それはまた、プローブアセンブリ300の遠位可撓性部分に重複する可撓性部分410を備える。他の実施形態において、プローブアセンブリ300およびプローブシース400の複数の可撓性部分が比較的剛性の部分内に分散して存在し得る。図4に示される実施形態において、プローブチップ500は、実質的に平坦な遠位末端599を有するように示されるが、これは、プローブシース400の遠位末端499に接続される近位末端501から空間を開けられる。上記のように、プローブシース400の近位末端401は、プローブアセンブリ300の近位末端301に対して遠位であるように示される。これは、必ずしもそうである必要はなく、そしてこれらの構成要素は、重複され得る。プローブアセンブリ300の遠位末端301は抜かれた状態で示され、そしてハンドルアセンブリ200（示さず）に接続されていない。

【0026】

図4の一般的な設計のプローブは、指針のための触診を用いて、直接の接触によって頸部ドームおよび／または子宮頸管内膜の管の状態を検出する頸部プローブとして作用させることを包含する適用について有用であり得る（例えば、正常の頸部組織、頸部癌、および前駆体、頸部癌の状態の間を検出および識別するため）。

【0027】

図5は、プローブシース400内でシースに部分的に覆われたプローブアセンブリ300を示す。この実施形態において、プローブアセンブリ300は、比較的より短く、真っ直ぐでかつ剛性の近位部分、続いて身体内において反らせることができるより長くかつ可撓性の遠位部分を備える。しかし、長さおよび直径はかなり変動し得ることから、図面では寸法を合わせていない。プローブシース400は、プローブアセンブリ300に適合され、その結果、それはまた、プローブアセンブリ300の遠位可撓性部分に重複する可撓性部分410を備える。他の実施形態において、プローブアセンブリ300およびプローブシース400の複数の可撓性部分が比較的剛性の部分内に分散して存在し得る。図5に示される実施形態において、プローブチップ500は、実質的に平坦な遠位末端599を有するように示されるが、これは、プローブシース400の遠位末端499に接続される近位末端501から空間を開けられる。上記のように、プローブシース400の近位末端401は、プローブアセンブリ300の近位末端301に対して遠位であるように示される。これは、必ずしもそうである必要はなく、そしてこれらの構成要素は、重複され得る。プローブアセンブリ300は、さらなる介入デバイスが導入され得るポート600を備えるように示される。プローブアセンブリ300の遠位末端301は、抜かれた状態で示され、そしてハンドルアセンブリ200（示さず）には接続されていない。そのようなプローブはまた、近位末端においてアクチュエータによって遠位末端を反らせる手段を有し得る。

【0028】

図5の一般的な設計のプローブは、子宮の内部の状態を検出する子宮鏡プローブ（例えば、正常の子宮組織、良性の線維状子宮嚢胞、子宮癌および子宮癌の前駆状態の間を検出および識別するため（これは、おそらく子宮鏡の作業チャネル

を介してかまたは直接の視覚によってガイドされる)) として; 膀胱の内壁の状態を検出する膀胱プローブ (例えば、正常膀胱壁、表面膀胱癌、上皮内癌、および悪性への前駆体である膀胱壁状態を検出するため (これらは、おそらく、剛性または可撓性の膀胱鏡の作業チャネルまたは直接の視覚によってガイドされる)) として; 尿管の状態を検出する尿管プローブ (例えば、正常尿管、尿管悪性、および悪性への前駆体である尿管状態を検出するため (これらは、膀胱鏡のガイダンスまたは腎盤の皮下のアクセスによって尿管内におそらく配置される)) として; 結腸の内部内腔の状態を検出する結腸鏡またはS状結腸鏡プローブ (例えば、正常結腸状態、悪性結腸状態、良性結腸状態および悪性の前駆体である結腸状態の間を検出および識別するため (これは、おそらく、結腸鏡およびS状結腸状態の作動チャネルを通じてまたは直接の視覚によってガイドされる)) として; あるいは食道の内腔の状態を検出する食道プローブ (例えば、正常食道、バレット食道、食道悪性および悪性の前駆体である食道状態の間を検出および識別するため (これらは、おそらく、胃鏡の作動チャネルを通じてまたは直接の視覚によってガイドされる)) として作用させることを包含する適用のために有用であり得る。

【0029】

図6は、プローブシース400において部分的にシースで覆われたプローブアセンブリ300を示す。この実施形態において、プローブアセンブリ300は、比較的真っ直ぐでかつ剛性の近位部分、続いて身体内で反らせることができる可撓性の遠位部分を備える。しかし、長さおよび直径はかなり変動し得ることから、図面では寸法を合わせていない。プローブシース400は、プローブアセンブリ300に適合され、その結果、それはまた、プローブアセンブリ300の遠位可撓性部分に重複する可撓性部分410を備える。他の実施形態において、プローブアセンブリ300およびプローブシース400の複数の可撓性部分が比較的剛性の部分内に分散して存在し得る。図6に示される実施形態において、プローブチップ500は、実質的に平坦な遠位末端599を有するように示されるが、これは、プローブシース400の遠位末端499に接続される近位末端501から空間を開けられる。上記のように、プローブシース400の近位末端401は

、プローブアセンブリ300の近位末端301に対して遠位であるように示される。これは、必ずしもそうである必要はなく、そしてこれらの構成要素は、重複され得る。プローブアセンブリ300は、さらなる介入デバイスが導入され得るポート600を備えるように示される。プローブアセンブリ300の遠位末端301は、抜かれた状態で示され、そしてハンドルアセンブリ200（示さず）には接続されていない。

【0030】

図6の一般的設計のプローブは、図5と同じ適用の多くについて有用であり得る。これには、子宮鏡として、膀胱プローブとして、尿管鏡として、結腸鏡もしくはS状結腸鏡プローブとして、または食道プローブとして作用作用させることが含まれる。

【0031】

プローブシース400は、特定のプローブアセンブリ300とともに動作するように構成され、そしてそのシステムの適切な機能に必要である。プローブシース400およびプローブチップ500は、患者と接触する、唯一のシステムの構成要素である。プローブシース400は、ユーザーへ無菌で供給され、そして代表的には、単回の使い捨てデバイスとして標識される。好ましい実施形態において、プローブシース400は、処置キットにおける構成要素として、および目的の特定の解剖学的部位へのアクセスのために通常使用される他の単回使用使い捨てデバイスとともに梱包される。さらに、この処置キットは、以下に記載されるように種々の交換可能なプローブチップ500、および特定の適用のためにシステムを試験および較正するための手段を備え得る。プローブシース400は、固定および一体化されているか、または交換可能であるかのいずれかであるプローブチップ500を有するように構成される。プローブチップ500は、特定の適用に従って、光学적および機械的特性を有する。光学的特性としては、フィルタリング、拡散および指向または全方向への照明および応答の検出のための手段が挙げられる。機械的な特性としては、形状、堅さ、潤滑性および特定の適用に必要とされる他のものが挙げられる。プローブシース400は、ユーザーが起動する制御によってプローブのチップを反らせる能力のような他の機械的特徴を備え

得る。

【0032】

(プローブチップ設計)

プローブチップ500は、特定の適用による必要に応じ、光学的特性（例えば、バンドパスフィルタリング、光学拡散、反射および屈折）および機械的機能を提供する。殆どの適用に共通の特性は、特定の適用について関心のないスペクトルバンドの光学的フィルタリング、および照明および検出のスペクトルの光学的拡散である。プローブチップ500は、身体から組織を取り除くように、または最適のシステム能力のためにチップの表面付近に組織を分配するように構成され得る。プローブチップ500は、試験および校正キャップ（以下を参照のこと）とともに供給され得る。これは、組織の検査の前にユーザーによって取り除かれる。

【0033】

図7は、プローブシース400の遠位末端499にその近位末端501によって付着される、本発明のプローブチップ500の1つの実施形態を示す。他の実施形態において、プローブシース400およびプローブチップ500は、一体化して形成され得、そして両方は、使用後に使い捨てにされ得る。この実施形態において、プローブチップ599の遠位末端は、実質的に凸型であり、照射を散乱するように設計されて、実質的に周りの組織に向けてそのデバイスから放たれ、そして照射を許容して、そのデバイスへ周囲の組織から放たれる。散乱チップは、好ましくは、固体の高度に透明な材料から構築される光学的特徴を有するように設計され、これは、拡散性粒子物質を含み、低い光学的減衰を伴う有効なラマン散乱を提供する。この散乱チップは、バンドパスフィルタリングを提供する材料または表面、あるいは光収集または指向のための反射特性を含み得る。

【0034】

図8は、プローブシース400の遠位末端499に対して、プローブチップの近位末端501により付着される本発明のプローブチップ500の1つの実施形態を示す。他の実施形態において、プローブシース400およびプローブチップ500は、一体化して形成され得、そして両方は使用後に使い捨て可能であり得

る。この実施形態において、プローブチップの遠位末端599は、実質的に不透明であり、そして関連する照射に対して不透過性であるが、ウインドウ520は、プローブの一方の側に配置されて、照射の通過を可能にして、隣接する組織へそのデバイスから放たれ、そして照射が隣接する組織からそのデバイスへ放たれることを許容する。この指向性チップは、プローブチップの単一の放射セグメントからの組織調査を可能にする。指向性は、全指向性設計にわたり、濃縮され、そしてより効率的な光学的励起および応答信号検出を提供する。指向性は、反射または屈折手段を用いて達成され得る。

【0035】

図9は、プローブシース400の遠位末端499に対してプローブチップの近位末端501により付着される、本発明のプローブチップ500の1つの実施形態を示す。他の実施形態において、プローブシース400およびプローブチップ500は、一体化して形成され得、そして両方とも使用後に使い捨て可能であり得る。この実施形態において、プローブチップの遠位末端599は、そのプローブおよびシースの主要部分より実質的に小さな直径の延長部を備える。この延長部は、より小さな体腔、オリフィス、穿孔、切開または他の開口部にアクセスするために設計される。例えば、そのようなプローブチップ500の延長部530は、子宮頸管内膜チップとしての使用に特に寸法合わせされて、子宮頸管の無外傷性侵入および組織検査を提供する。光学的励起および応答の信号は、反射コーティングの手段によって、チップの延長部530において濃縮され得る。

【0036】

図10は、プローブシース400の遠位末端499に対してプローブチップの近位末端501により付着される、本発明のプローブチップ500の1つの実施形態を示す。他の実施形態において、プローブシース400およびプローブチップ500は、一体化して形成され得、そして両方とも使用後に使い捨て可能であり得る。この実施形態において、プローブチップ500は、実質的な角度（例えば、 $<150^\circ$ 、好ましくは $<120^\circ$ 、より好ましくは $<90^\circ$ ）で適合する複数の平面を有する複数の突起510を備える。これらの突起510は、組織において「スメア」として作動して、身体内の部位において組織サンプルを取り除

き得るかまたは剥離させ得る。従って、このスメアチップは、組織検査部位から細胞材料の除去を提供し、これは次いで、プローブチップ500の表面上に保持される。この目的は、プローブチップの表面の周りに代表的な標的組織細胞を分配して、インビボでの組織状態の検出を増強することであり得る。または、スメアチップを使用して、さらなるおよび補充的なインビトロ検査のために標的組織細胞をサンプリングすることに使用され得る。

【0037】

図11は、プローブシース400の遠位末端499に対してプローブチップの近位末端501により付着される、本発明のプローブチップ500の1つの実施形態を示す。他の実施形態において、プローブシース400およびプローブチップ500は、一体化して形成され得、そして両方とも使用後に使い捨て可能であり得る。この実施形態において、プローブチップ500は、実質的に円柱、円筒または切頭円錐部分のような形状である複数の突起510を備える。これは、プローブチップ500に「ブラシ」の外観を与える。ブラシチップは、スメアチップに類似する様式で標的組織細胞のサンプリングを提供する。しかし、このブラシチップの鍵となる特性は、そのブラシの円柱、円筒または円錐部分が光学的（または他の照射の）励起および応答信号が、除去される細胞組織が存在するプリストル末端において同心円になるために、波型ガイドとして機能するように構成されることである。

【0038】

他の実施形態において、「色素チップ」は、組織検査の部位に対して組織染色色素の導入を提供する。この色素は、プローブチップ500表面上のヒドロゲルコーティング中へ充填され得るか、またはそのプローブ中の洗浄チャネルによって組織検査視野へと輸送され得る。プローブチップ500は、そのようなチャネルと流体連絡する開口部を有し得るか、または洗浄チャネルを重複する位置において多孔性であり得る。このシステムはまた、組織表面への色素の校正された目盛り付けのための手段を備え得る。その色素は、任意の標準的な蛍光色素であり得るか、または酢酸のような組織学的試薬であり得る。色素チップは、本質的に任意のプローブチップ500の設計を用いて作製され得、これには、図7～11

において示されるものが含まれる。

【0039】

図12は、プローブシース400の遠位末端499に対してプローブチップの近位末端501により付着される、本発明のプローブチップ500の1つの実施形態を示す。他の実施形態において、プローブシース400およびプローブチップ500は、一体化して形成され得、そして両方とも使用後に使い捨て可能であり得る。この図において、プローブチップ500は、校正キャップ700において係合されて示されている。これは、使用前のシステム試験および校正を提供する。そのような校正キャップは、各プローブチップとともに供給され得る。プローブチップ500と連絡する校正キャップ700の表面は、使用前のシステムチェックを提供する、所定の光学的特性によって特徴付けられる。校正キャップは、使用前に除去される。

【0040】

(光学構成要素)

組織分光法または光学的生検プローブは好ましくは、単一の光ファイバーを含む。この光ファイバーは、制御および表示アセンブリ100、ハンドルアセンブリ200、またはプローブアセンブリ自体300における供給源からレーザ光を、プローブチップ500の遠位末端599へと伝送する。すべてのプローブは、プローブアセンブリの遠位末端に装着される分光計モジュールを備える。しかし、分光計モジュールの構造および設計は、殆どの適用について特異的な適用であり、分光計モジュールの構造は、2つの特定の組織蛍光バンドに調整された光ダイオードに基づくシリコンのアレイからなる。個々の光ダイオードは、光学的バンドパスフィルタリングによって特定の波長へと調整される。分光計モジュールは、既存の信号増幅および調節回路を有する。ワイヤは、分光計モジュールからプローブアセンブリの近位末端において電氣的相互連結へとつながる。

【0041】

照明手段は、広いスペクトル発光バンドを有する少なくとも1つの供給源（例えば、フィラメントまたはガス放電ランプ）を有し得るか、あるいは照明供給源は、レーザーまたは発光ダイオードのような狭いスペクトル発光バンドを有する

少なくとも1つの供給源を有し得る。その組織へ適用される照明スペクトルは、照明供給源よりも狭いスペクトルを有し得る。照明光源は、制御および表示アセンブリ100に、ハンドルアセンブリ200に、制御および表示アセンブリ100とプローブアセンブリ300との間に、あるいはプローブアセンブリ自体300の中に存在し得る。照明光源は、連続的な様式で作動し得るか、または間欠性の様式で作動し得る。照明供給源の作動は、アルゴリズム配列に時限限定されて、最適または必要なシステム機能を提供し得る。照明は、遠隔地から、光ガイドまたは光ファイバーによって目的の組織に指向され得る。

【0042】

特定の好ましい実施形態において、照明光源は、ダイオードポンプされる第三高調波Nd:YAGレーザーである。レーザーは、10KHzでパルスされるモードで作動し、そして30Hzおよび25%の衝撃係数へと調節されて、周囲光からの識別を提供し、そして以下に詳述されるような連続信号平均化を提供する。レーザーのための平均電力は、355nmにおいて1mWである。光学機器は、レーザーを、プローブアセンブリ300中の単一の光ファイバーに連結し、これは、その光を、標的組織へと伝送する。

【0043】

(さらなる考慮事項)

作動チャネル：そのプローブは、近位末端から遠位末端へと動く作動チャネルとともに構築され得る。作動チャネルは、検出される組織状態を処置するために用いられ得るか、またはさらなる診断判定のために組織を取り出すために使用され得る付属ツールの導入を可能にする。そのようなツールは、ポート600を通過して作動チャネルへと導入され得、そしてそのポートは、プローブアセンブリを通じて通過し得る（図5および6において示されるように）か、またはプローブシース（示さず）もまた通って通過し得る。作動チャネルの遠位末端は、プローブシース400またはプローブチップ500を通じて出ることができる。

【0044】

洗浄チャネル：このプローブは、検査部位への流体の導入を提供するチャネルを含み得る。この流体は、単純な洗浄媒体（例えば、生理食塩水）、組織染色色

素、治療剤または流体の組合せであり得る。従って、本発明の介入デバイスは、インビボで組織へ組織染色色素を供給して分光法手段によってインビボでその組織の検査をする方法において使用され得る。

【0045】

焼灼器：このプローブは、その組織の状態の判定の後に、組織を焼灼するための手段を提供し得る。

【0046】

周囲光減法分析：この組織分光法または光学的生検システムのほとんどまたはすべての臨床適用について、周囲光が存在し、この周囲光は、原因とはなっていない場合、組織状態の光学的検出を阻害する。周囲光干渉を除去する好ましい手段は、減法分析によるものである。減法分析は、そのシステムの作動の2つの形態の間の相違を検出し、そして状態の決定因子として2つの形態の間の相違を使用する。このシステムについて使用される2つの形態は、励起「オン」および励起「オフ」である。励起「オン」相の間、標的組織は、その励起に対する光応答を有する。励起「オフ」相の間、その標的組織は、励起に対する応答を有しない。両方の形態の間、周囲光が存在し、そして分光計モジュールによって検出される。2つの形態の間を高速（30 Hz）で交換することによって、そのシステムは、その2つの形態についてその分光計モジュールからの信号における相違を分析することによって組織状態を判定する。これは、周囲光状態からの干渉を除去する。

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は、本発明の介入デバイスおよびシステムの1実施形態の分解図である。

【図2】

図2は、本発明の介入デバイスの1実施形態の図である。

【図3】

図3は、本発明のプローブの1実施形態の図であり、実質的に真っ直ぐのプローブアセンブリおよびプローブシースを備える。

【図4】

図4は、本発明のプローブの1実施形態の図であり、プローブチップに対してごく近位である偏向遠位部分を有する、実質的に真っ直ぐのプローブアセンブリおよびプローブシースを備える。

【図5】

図5は、本発明のプローブの1実施形態の図であり、可撓性プローブアセンブリおよびプローブシース、ならびに追加の介入デバイス構成要素の導入のための、ハンドルアセンブリに対して遠位にあるがプローブシースに対して近位にある入口ポートを備える。

【図6】

図6は、本発明のプローブの1実施形態の図であり、プローブチップに対してごく近位にある偏向可能な遠位部分を有する実質的に真っ直ぐのプローブアセンブリおよびプローブシース、および追加の介入デバイス構成要素の導入のための、ハンドルアセンブリに対して遠位にあるがプローブシースに対して近位にある入口ポートを備える。

【図7】

図7は、本発明の介入デバイスのためのプローブチップの1実施形態の図であり、放射の散乱および収集のための実質的に凸状の外側表面を備える。

【図8】

図8は、本発明の介入デバイスのためのプローブ先端の1実施形態の図であり、放射ビームが偏向され得る半径方向に配向されたウインドウまたは開口部を備える。

【図9】

図9は、本発明の介入デバイスのためのプローブチップの1実施形態の図であり、プローブおよびシースの主要部分より実質的に小さな直径を有し、より小さな体腔、オリフィス、穿孔、切開、または他の開口部にアクセスするために設計された延長部を備える。

【図10】

図10は、本発明の介入デバイスのプローブチップの1実施形態の図であり、組織サンプルを除去するかまたは剥離するための角張った表面を有する隆起した

突起を備える。

【図11】

図11は、本発明の介入デバイスのプローブチップの1実施形態の図であり、組織サンプルを除去するかまたは剥離するため、および／または突起の端部と接触する部位までもしくはその部位から放射を透過するための実質的に円筒形の突起を備える。

【図12】

図12は、本発明の介入デバイスのためのプローブチップの1実施形態の図であり、このプローブチップは、介入デバイスによって受容される信号を較正するための較正キャップと係合する。

【図1】

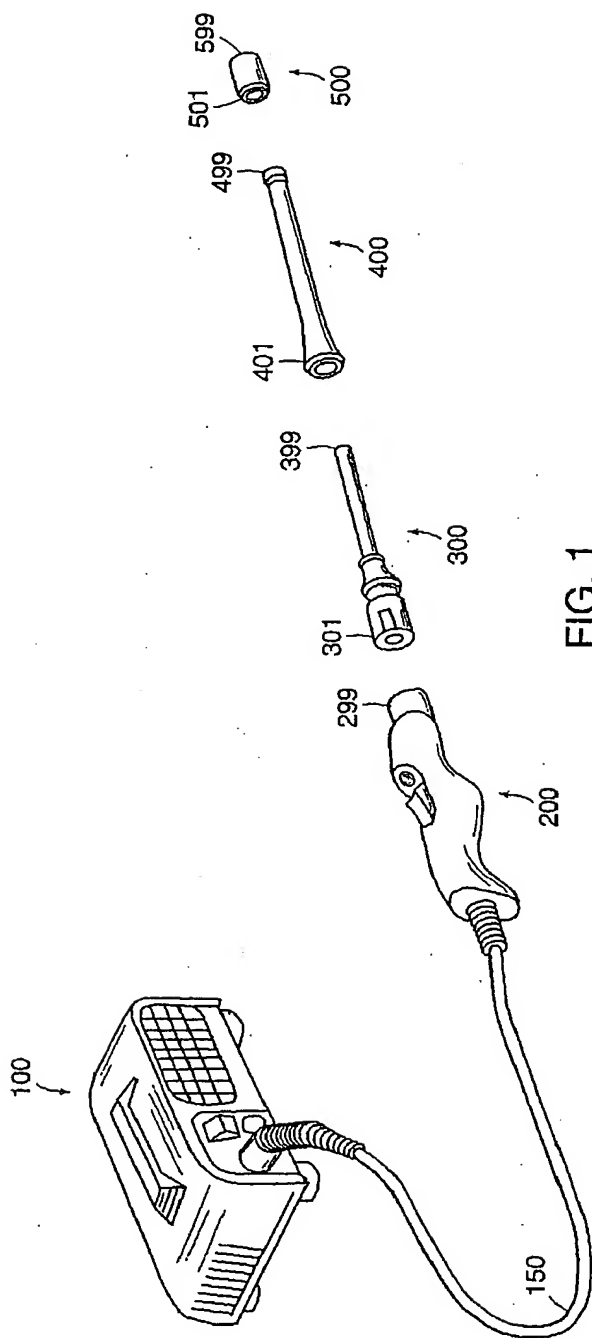


FIG. 1

【図 2】

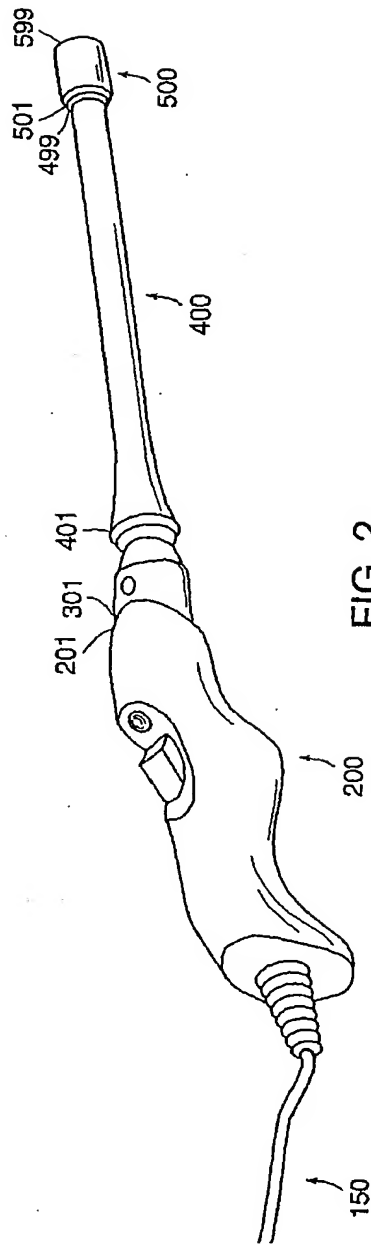
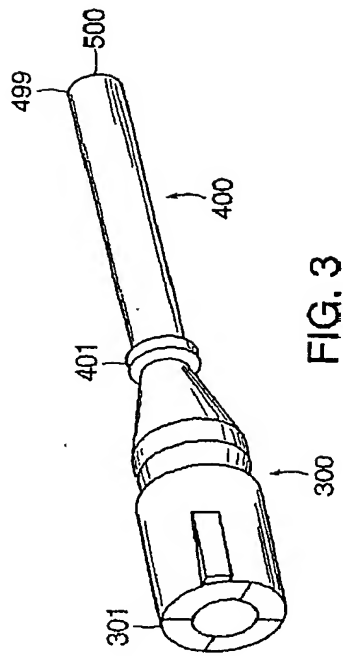


FIG. 2

【図3】



【図4】

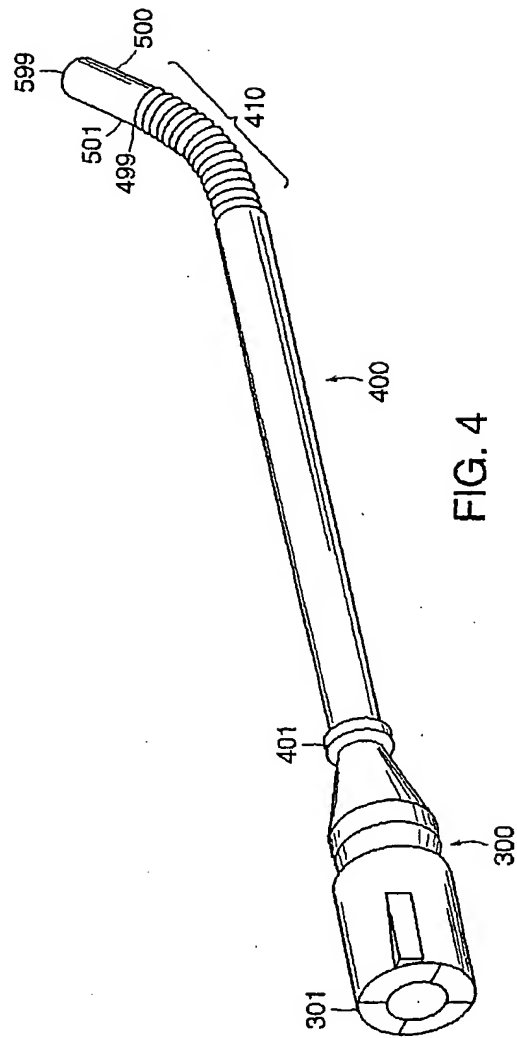


FIG. 4

【図5】

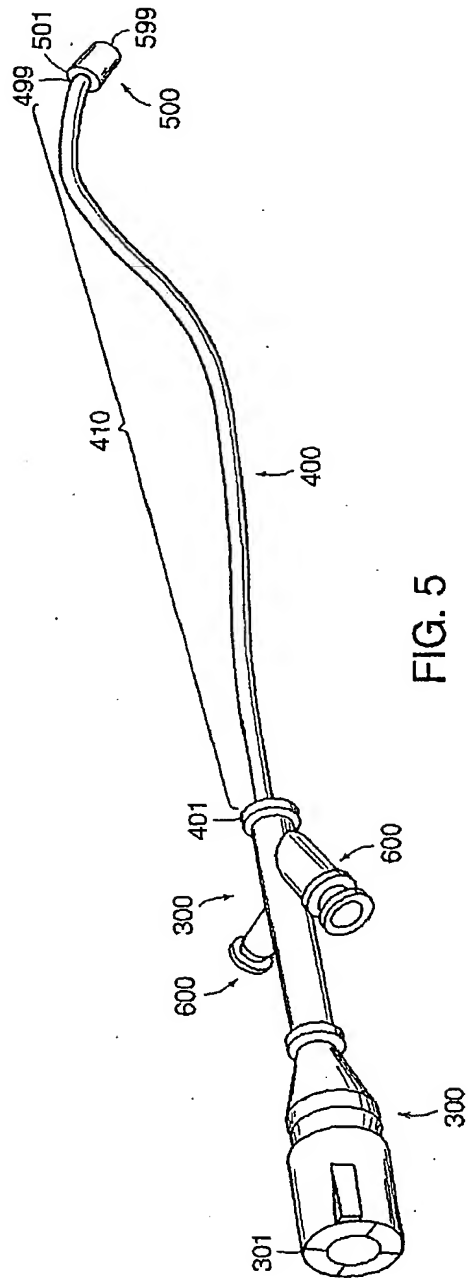
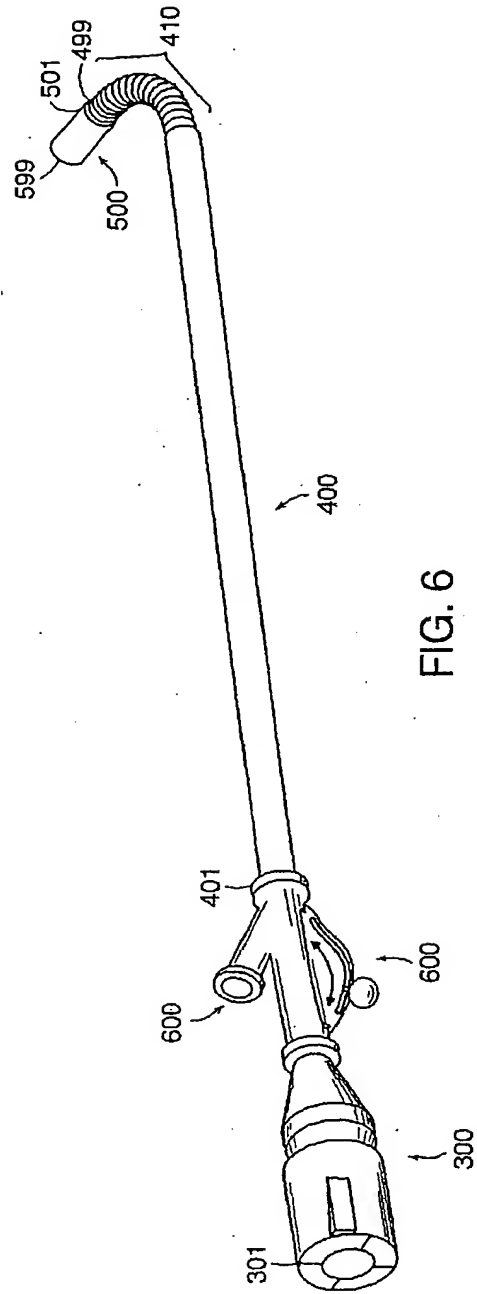


FIG. 5

【図 6】



【図7】

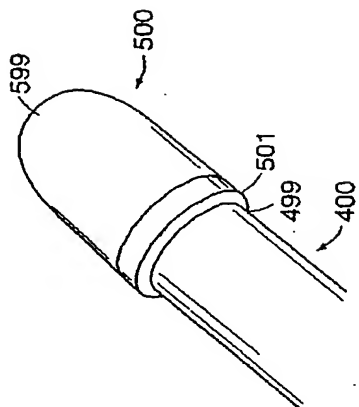


FIG. 7

【図8】

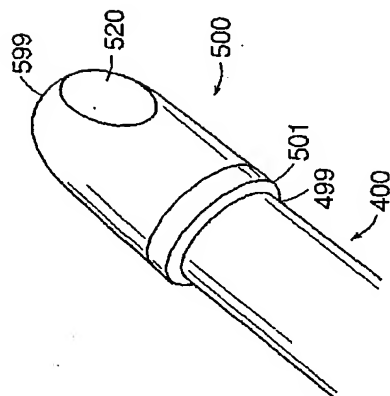


FIG. 8

【図9】

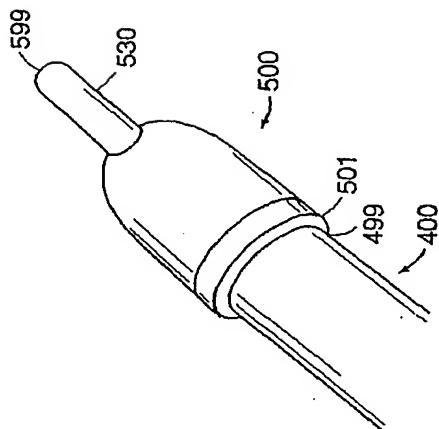


FIG. 9

【図10】

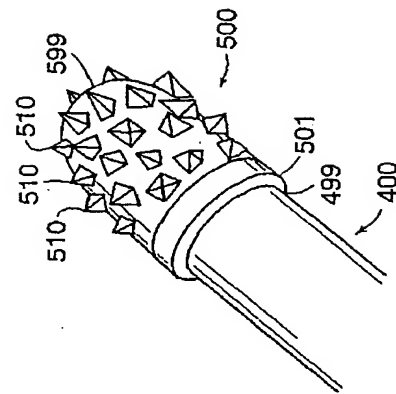


FIG. 10

【図11】

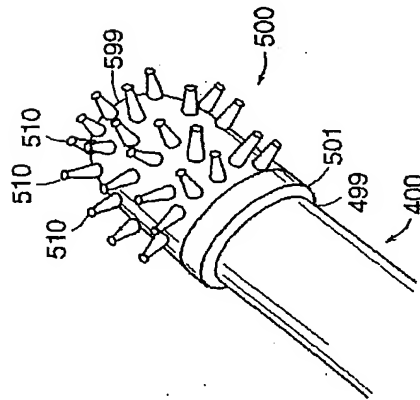


FIG. 11

【図12】

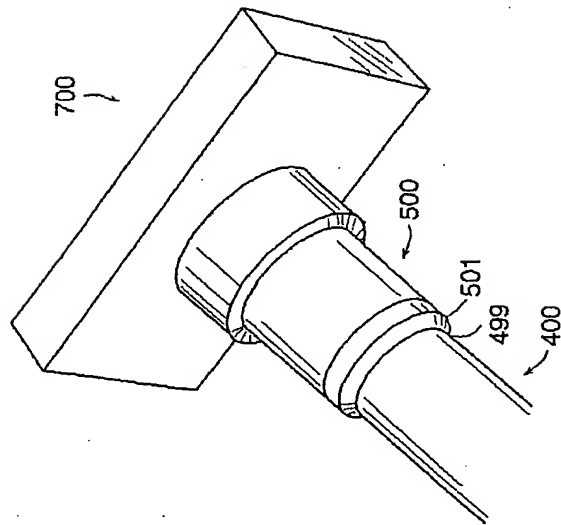


FIG. 12

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US 00/13642		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61B5/00 A61B1/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No.	
X	US 5 630 782 A (ADAIR EDWIN L) 20 May 1997 (1997-05-20) column 2, line 17 - line 26 column 7, line 8 - line 23 figure 8	1,3,10, 11
Y		4
X	US 5 496 259 A (PERKINS JEFFREY) 5 March 1996 (1996-03-05) column 3, line 14 - line 32; figures 1-3	1,3,10, 11
Y		4
A		2
X	US 5 852 494 A (SKLADNEY VICTOR N ET AL) 22 December 1998 (1998-12-22) column 1, line 55 - column 2, line 7; figure 1 column 4, line 4 - line 16; figure 4	13
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 7 September 2000	Date of mailing of the international search report 15/09/2000	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 apo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Ducreau, F	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 00/13642

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 18844 A (BOSTON SCIENT CORP) 22 April 1999 (1999-04-22) abstract; figures 1,2A	1,2
A	EP 0 520 743 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 30 December 1992 (1992-12-30) abstract column 4, line 1 - line 16; figures 3,3A	1,3,11
A	US 5 337 734 A (SAAB MARK A) 16 August 1994 (1994-08-16) column 6, line 28 - line 30; figure 2 column 10, line 1 - line 17; figures 8,9	1-3
A	US 5 855 551 A (SKLANDNEV VICTOR N ET AL) 5 January 1999 (1999-01-05) column 2, line 10 - line 20; figure 1	13

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

 International Application No
PCT/US 00/13642

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5630782 A	20-05-1997	US 5489256 A	06-02-1996
		CA 2214516 A	12-09-1996
		EP 0813384 A	29-12-1997
		JP 11501542 T	09-02-1999
		WO 9627322 A	12-09-1996
		US 5643175 A	01-07-1997
		CA 2143639 A	17-03-1994
		DE 69321963 D	10-12-1998
		DE 69321963 T	01-04-1999
		EP 0658090 A	21-06-1995
		JP 8502905 T	02-04-1996
		US 5402768 A	04-04-1995
		WO 9405200 A	17-03-1994
		US 5704892 A	06-01-1998
US 5496259 A	05-03-1996	NONE	
US 5852494 A	22-12-1998	AU 6561098 A	12-10-1998
		WO 9841823 A	24-09-1998
WO 9918844 A	22-04-1999	AU 1069899 A	03-05-1999
		EP 1021127 A	26-07-2000
EP 0520743 A	30-12-1992	US 5237984 A	24-08-1993
		AU 661847 B	10-08-1995
		AU 1849792 A	14-01-1993
		CA 2071420 A	25-12-1992
		DE 69217130 D	13-03-1997
		DE 69217130 T	18-09-1997
		NO 922482 A	28-12-1992
		US 5413092 A	09-05-1995
US 5337734 A	16-08-1994	US 5443781 A	22-08-1995
US 5855551 A	05-01-1999	AU 6560898 A	12-10-1998
		EP 1009477 A	21-06-2000
		WO 9841281 A	24-09-1998

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.